

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teizeild 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 1 mg teplitsumabia.

Yksi injektioampullo sisältää 2 mg teplitsumabia 2 ml:ssa konsentraattia (2 mg / 2 ml).

Teplitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine (humanisoitu IgG1 kappa), joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampullo sisältää 7,45 mg natriumia ja 0,10 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Teizeild on tarkoitettu viivästyttämään vaiheen 3 tyypin 1 diabeteksen (T1D) alkamista aikuisilla ja vähintään 8-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla on vaiheen 2 T1D.

4.2 Annostus ja antotapa

Teizeild-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on käytettävissä asianmukaiset lääketieteelliset tukitoimet mahdollisten vaikeiden haittavaikutusten hoitoon.

Laboratorioarvojen arviointi ja rokotukset ennen hoidon aloittamista

- Ennen Teizeild-hoidon aloittamista on otettava täydellinen verenkuvasta ja tutkittava maksaentsyymi- ja munakuvasta.
- Teizeild-valmisteen käyttöä ei suositella seuraavissa tapauksissa (ks. kohta 4.4):
 - lymfositosyyttimäärä alle $1,0 \times 10^9/l$
 - hemoglobiini alle 100 g/l
 - verihiutalemäärä alle $100 \times 10^9/l$
 - neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,5 \times 10^9/l$

- suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT), joka on yli 2-kertainen viitealueen ylärajaan (ULN) nähden, tai yli 1,5-kertainen bilirubiiniarvo viitealueen ylärajaan nähden
 - laboratorioarvoihin perustuvaa tai kliinistä näyttöä akuutista Epstein–Barrin virusinfektiosta (EBV-infektiosta) tai sytomegalovirusinfektiosta (CMV-infektiosta)
 - aktiivinen vakava infektio tai krooninen aktiivinen infektio, lukuun ottamatta paikallisia ihoinfektioita.
- Länmukaisesta rokotesuojasta on huolehdittava ennen Teizeild-hoidon aloittamista (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Esilääkitys

Viiden ensimmäisen Teizeild-infuusiopäivän aikana on käytettävä esilääkitystä ennen infuusiota seuraavasti: (1) tulehduskipulääke tai parasetamoli, (2) antihistamiini ja (3) harkinnan mukaan pahoinvointilääkitys (ks. kohta 4.4). Esilääkitystä on tarvittaessa annettava myös lisäannoksina.

Annostus

Teizeild annetaan infuusiona laskimoon (vähintään 30 minuutin aikana), ja sen annostus perustuu kehon pinta-alaan. Valmistetta annetaan kerran päivässä 14 peräkkäisen päivän ajan seuraavasti:

- päivä 1: 65 mikrogrammaa/m²
- päivä 2: 125 mikrogrammaa/m²
- päivä 3: 250 mikrogrammaa/m²
- päivä 4: 500 mikrogrammaa/m²
- päivät 5–14: 1 030 mikrogrammaa/m².

Annoksen/annosten väliin jääminen

Jos suunniteltu Teizeild-infuusio jää väliin, lääkkeenantoa on jatkettava antamalla kaikki jäljellä olevat annokset peräkkäisinä päivinä siten, että 14 päivän pituinen hoitokuuri annetaan kokonaan.

Hoidon keskeyttäminen

Hoidon tilapäinen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen laboratorioarvojen poikkeavuuksien vaikeusasteen perusteella. Hoito on keskeytettävä kliinisen arvion mukaan, jos verihiutaleiden määrä, neutrofiilien määrä tai hemoglobiiniarvo pienenee merkittävästi.

Lääkkeen antoa ei pidä keskeyttää yli 3 päiväksi. Lääkkeen anto voidaan aloittaa uudestaan antamalla kaikki loput annokset peräkkäisinä päivinä siten, että 14 päivän hoitokuuri annetaan loppuun (esim. jos lääkkeen anto jää väliin päivinä 4 ja 5, anto voidaan aloittaa uudelleen päivänä 6 annostasolla, joka on määritetty päivälle 4).

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos

- maksaentsyymi-arvot suurenevat (ALAT- tai ASAT-arvo yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan [ULN] nähden) tai bilirubiiniarvo suurenee yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden
- todetaan pitkittynyt vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ vähintään 1 viikon ajan)
- verihiutaleiden määrä, neutrofiilien määrä tai hemoglobiiniarvo pysyy kliinisesti merkittävästi (lääkärin päätös, joka perustuu potilaskohtaisiin tietoihin) pienentyneenä 3 peräkkäisen päivän ajan
- kehittyy vakava infektio.

Ks. lisätietoja kohdista 4.4 ja 4.8.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu iäkkäitä (vähintään 65-vuotiaita) potilaita.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 5.2).

Paino

Kehon pinta-alaan perustuva annostus on tarpeen, jotta altistus Teizeild-valmisteele on tasainen potilaan painosta riippumatta (ks. ”Annostus” ja kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Teizeild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Teizeild annetaan infuusiona laskimoon vähintään 30 minuutin aikana.

Saman vuorokauden aikana ei saa antaa kahta annosta.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteen lopusta ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytokiinioireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa teplitsumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu sytokiinioireyhtymää hoitokuurin aikana ja 28 päivän kuluessa viimeisestä antokerrasta (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän oireita olivat kuume, pahoinvointi, väsymys, päänsärky, lihaskipu, nivelkipu, suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo ja suurentunut kokonaisbilirubiini. Oireet ilmaantuivat tyypillisesti ensimmäisten 5 hoitopäivän aikana (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymää voidaan lievittää seuraavasti:

- Ennen hoitoa on annettava esilääkitystä, joka sisältää kuumelääkkeitä, antihistamiineja ja/tai pahoinvointilääkkeitä (ks. kohta 4.2).
- Maksaentsyymiarvoja ja bilirubiinia on seurattava hoidon aikana, ensimmäisen viikon aikana tiheämmin. Hoito on lopetettava, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden tai bilirubiini yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden.
- Sytokiinioireyhtymän oireita on hoidettava kuumelääkkeillä, antihistamiineilla ja/tai pahoinvointilääkkeillä. Jos potilaalle kehittyy vaikea sytokiinioireyhtymä, on harkittava lääkkeen annon keskeyttämistä 1–2 päiväksi (tässä tapauksessa loput annokset on annettava keskeytyksen jälkeen peräkkäisinä päivinä siten, että 14 päivän pituinen hoitokuuri tulee annetuksi kokonaan). Jos sytokiinioireyhtymä ei lieviy tai jos sytokiinioireyhtymä uusiutuu keskeyttämisestä huolimatta, hoidon lopettaminen saattaa olla aiheellista.

Vakavat infektiot

Teizeild-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt bakteeri- ja virusinfektioita, kuten gastroenteriittia, selluliittia, keuhkokuumetta, paiseita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Teizeild-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aktiivinen vakava infektio tai krooninen infektio, lukuun ottamatta paikallisia ihoinfektioita. Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana

ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, on annettava asianmukaista hoitoa ja Teizeild-hoito on lopetettava.

Lymfositopenia

Kliinisissä tutkimuksissa 75 %:lle Teizeild-hoitoa saaneista potilaista kehittyi lymfositopenia. Useimmilla potilailla, joilla lymfositopeniaa ilmeni, lymfosyyttien määrä alkoi korjautua viidennen hoitopäivän jälkeen ja palautui hoitoa edeltävälle tasolle kahden viikon kuluessa hoidon päättymisestä ilman, että lääkkeen antoa täytyi keskeyttää (ks. kohta 4.8).

Valkosolujen määrää on seurattava hoitokuurin aikana. Jos potilaalla ilmenee pitkittynyt vaikea lymfositopenia ($< 0,5 \times 10^9/l$, kesto vähintään 1 viikko), hoito on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireet

Teizeild-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt akuutteja yliherkkyysoireita, mukaan lukien seerumitauti, angioedeema, nokkosihottuma, ihottuma, oksentelu ja bronkospasmi. Yleistyneitä ihoreaktioita ja anafylaksiaa on ilmennyt vähintään yhdellä potilaalla (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee vaikea yliherkkyysoire, Teizeild-valmisteen käyttö on lopetettava ja potilaalle on annettava viipymättä hoitoa.

Rokotukset

Eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Teizeild-hoitoa saaneilla potilailla ei ole tutkittu. Lisäksi Teizeild saattaa häiritä rokotteiden aikaansaamaa immuunivastetta ja heikentää rokotetehoa.

- Länmukaiset rokotukset on annettava ennen Teizeild-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).
- Inaktivoitujen rokotteiden ja mRNA-rokotteiden antoa ei suositella kahteen viikkoon ennen hoitoa, hoidon aikana eikä 6 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen.
- Elävien, heikennettyjen rokotteiden antoa ei suositella hoitoa edeltävien 8 viikon aikana, hoidon aikana eikä 52 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen.

Glukoosiseuranta

Veren glukoosipitoisuutta sekä hypoglykemian ja hyperglykemian merkkejä ja oireita on seurattava ja diabetesta on hoidettava voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti.

Muita huomioon otettavia seikkoja

Potilaalla ei saa olla tyypin 2 diabetesta (T2D) eikä sekundaarista dysglykemiaa, joka liittyy johonkin muuhun tilaan kuin T1D:hen (esim. lääke- tai leikkaushoidosta johtuvaan diabetekseen tai monogeeniseen diabetekseen).

Koulutus-/turvallisuustietoja sisältävät asiakirjat

Teizeild-hoitoa saavien potilaiden hoitoon osallistuvien terveydenhuollon ammattilaisten on tunnettava saatavilla olevat tämän lääkevalmisteen turvallista käyttöä koskevat oppaat ja kerrottava potilaille Teizeild-valmisteen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Riskien minimointia koskeva opas terveydenhuollon ammattilaisille: Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas
- Riskien minimointia koskeva opas potilaille: Potilasopas (terveydenhuollon ammattilainen toimittaa potilaalle)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Teizeild annetaan 0,9-prosenttisessa natriumkloridi-injektionesteessä (ks. kohta 6.6).

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,10 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo, mikä vastaa pitoisuutta 0,05 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Teizeild-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita, joihin liittyy merkittäviä maksan poikkeavuuksia tai sytopenioita, tai muita immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

Teizeild-valmisteen käytön yhteydessä saattaa ilmetä sytokiinioireyhtymä, johon liittyy lievä ja ohimenevä IL-6-pitoisuuden suureneminen.

Teizeild-valmisteella ei odoteta olevan merkityksellisiä sytokromi P450 -välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Teizeild saattaa häiritä rokotuksen aikaansaamaa immuunivastetta (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä teplitsumabihoidon aikana ja 30 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen. Teizeild-valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoja teplitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Teizeild-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö teplitsumabi ihmisillä äidinmaitoon. Eläimiä koskevat toksikologiset tiedot viittaavat siihen, että teplitsumabi erittyy imettävien hiirien maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava teplitsumabihoidon ajaksi, eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin viimeisen Teizeild-annoksen saamisesta on kulunut 30 päivää.

Hedelmällisyys

Teplitsumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Hedelmällisyys ja lisääntymiskyky eivät muuttuneet naaras- ja uroshiirillä, jotka saivat surrogaattivasta-ainetta hiiren CD3:a vastaan (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Teizeild-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Väsymystä on havaittu (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat lymfositopenia (75 %), leukopenia (58 %), neutropenia (37 %) ja ihottuma (36 %). Yleisin vakava haittavaikutus oli sytokiinioireyhtymä (0,9 %). Muita vakavia haittavaikutuksia olivat suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (0,2 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo (0,2 %), lymfositopenia (0,2 %), neutropenia (0,2 %) ja infektio (0,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisten tutkimusten yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla ilmenneet haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Infektiot ¹	Epstein–Barrin viruksen uudelleenaktivoituminen
Veri ja imukudos	Lymfositopenia, trombositopenia, leukopenia, neutropenia, hemoglobiiniarvon pieneneminen	Eosinofilia		
Immuunijärjestelmä		Sytokiinioireyhtymä	Yliherkkyys ¹	
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu		
Maksa ja sappi	Alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen	Kohonnut bilirubiini		

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Makulo-papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, nokkos-ihottuma, ihon kesiminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, väsymys	Vilunväreet		Kipu, yleinen sairauden-tunne

¹ Ilmoitettu vakavana – ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

TN-10-tutkimuksessa sytokiinioireyhtymää ilmoitettiin 2 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.

Seitsemän kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tuloksien mukaan 6 %:lle Teizeild-hoitoa saaneista potilaista kehittyi sytokiinioireyhtymä. Näistä potilaista 14 %:lla sytokiinioireyhtymän ilmoitettiin olevan vakava (ks. kohta 4.4). Maksan transaminaasiarvojen suurenemista todettiin useammin niillä Teizeild-valmistetta saaneilla potilailla, joilla oli sytokiinioireyhtymä.

Vakavat infektiot

TN-10-tutkimuksessa vakavia infektioita (selluliitti, gastroenteriitti, keuhkokuume, haavainfektiot) ilmoitettiin 9 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.

Seitsemän kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tuloksien mukaan 3,1 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ilmoitettiin vakavia infektioita, kuten gastroenteriitti, selluliitti, keuhkokuume, paise, sepsis ja mononukleoosi.

Lymfositopenia

TN-10-tutkimuksessa lymfositopeniaa ilmoitettiin 73 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärä vähentyi pienimmilleen keskimäärin viidentenä hoitopäivänä, ja arvot korjautuivat ja palasivat lähtötasolle viikkoon 6 mennessä (ks. kohta 4.4).

Seitsemän kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tuloksien mukaan 2 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ilmeni vähintään viikon kestänyttä vaikeaa lymfositopeniaa ($< 0,5 \times 10^9/l$), ja 0,5 % potilaista lopetti hoidon pysyvästi lymfositopenian vuoksi.

Ihottuma ja yliherkkyyssreaktiot

TN-10-tutkimuksessa ilmoitettiin yliherkkyyssreaktioita Teizeild-valmisteen käytön yhteydessä. Seerumitautia havaittiin 2 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.

Seitsemän kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tuloksien mukaan:

- Yhdellä Teizeild-hoitoa saaneella potilaalla todettiin anafylaksia (johon liittyi hypoksia ja bronkospasmi). Potilas joutui sairaalahoitoon.
- Angioedeemaa (periorbitaalista ja kasvojen angioedeemaa) havaittiin 0,2 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.
- Perifeeristä ja yleistynyttä turvotusta ilmoitettiin 1,2 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.
- Ihottumaa ilmoitettiin 36 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista. 0,3 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ilmeni vakavaa ihottumaa.
- Nokkosihottumaa ilmoitettiin 2,7 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista.
- Yliherkkyyssreaktioita ilmoitettiin 1 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista. Alle 0,1 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ilmeni vakava yliherkkyyssreaktio.

Hemoglobiiniarvon pieneneminen ja trombosytopenia

Seitsemän kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tuloksien mukaan hemoglobiiniarvon pienenemistä ilmoitettiin 23 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista, kun taas trombosytopeniaa ilmoitettiin 17 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista. Nämä haitat korjaantuivat 2–4 viikon kuluessa hoidon päättymisestä. Kliinisissä tutkimuksissa 1,2 % Teizeild-hoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon, kun hemoglobiiniarvo oli pienentynyt alle tason 85 g/l (tai se oli pienentynyt yli 20 g/l verran ja oli alle 100 g/l), ja 1 % lopetti hoidon, kun trombosyyttimäärä oli pienentynyt alle tason $50 \times 10^9/l$.

Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen

Maksaentsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suurenemista havaittiin Teizeild-hoitoa saaneilla potilailla, joista osalla oli sytokiinioireyhtymä ja osalla ei. Laboratorioanalyysin perusteella 7,8 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ALAT-arvo oli ylimmillään yli 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden. ASAT-arvojen osalta 5,3 %:lla Teizeild-hoitoa saaneista potilaista ASAT-arvo oli ylimmillään yli 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Maksaentsyymiarvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjaantui 1–2 viikon kuluessa hoidon jälkeen.

Immunogeenisuus

Havaittu lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus on voimakkaasti määrityksen herkkyydestä ja spesifisyydestä riippuvaista. Määritysmenetelmien välisten erojen vuoksi lääkevasta-aineiden ilmaantuvuutta jäljempänä kuvatuissa tutkimuksissa ei voida vertailla merkityksellisesti lääkevasta-aineiden ilmaantuvuuteen muissa tutkimuksissa.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 8-vuotiaita potilaita, joilla oli vaiheen 2 T1D (TN-10-tutkimus) (ks. kohta 5.1), noin 57 %:lle Teizeild-hoitoa saaneista potilaista kehittyi hoidon aikana teplitsumabivasta-aineita, ja näistä 46 %:lle kehittyi neutraloivia vasta-aineita.

Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida tehdä lopullisia päätelmiä siitä, miten lääkevasta-aineet vaikuttavat Teizeild-valmisteen farmakokinetiikkaan, farmakodynamiikkaan tai tehoon.

Pediatriset potilaat

Tietoja immunogeenisuudesta alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Teplitsumabin yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta.

Teizeild-valmisteen yliannostukseen ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten mahdollisten merkkien ja oireiden varalta, ja kaikkiin asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä välittömästi. Kliinistä harkintaa on käytettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut diabeteslääkkeet, ATC-koodi: A10XX01

Vaikutusmekanismi

Teplitsumabi sitoutuu CD3:een (T-lymfosyyteissä ilmenevä pinta-antigeeni) ja hidastaa taudin etenemistä potilailla, joilla on vaiheen 2 T1D. Mekanismiin saattaa liittyä osittainen agonistinen signaali, joka johtaa autoreaktiivisten CD8+-T-lymfosyyttien deaktivoitumiseen ja immuunivälitteisen beetasolutuhoon vähenemiseen. Teplitsumabi suurentaa uupumisen merkkejä osoittavien CD8+-T-solujen osuutta ääreisveressä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että teplitsumabi sitoutuu CD3-molekyyleihin sekä CD4+- että CD8+-T-solujen pinnalla hoidon aikana ja että teplitsumabin ja CD3:n muodostama kompleksi siirtyy T-solujen pinnalta solun sisään. Farmakodynaamisiin vaikutuksiin kuuluu ohimenevä lymfositopenia, johon liittyy verenkierron T-solujen väheneminen. Lymfosityyttien taso on matalimmillaan 14 päivän teplitsumabihoidossa 5. hoitopäivänä (ks. kohta 4.4). Teplitsumabin altistus-vastesuhdetta ja farmakodynaamisen vasteen kehitystä ajan kuluessa teplitsumabin turvallisuuden ja tehon suhteen ei ole täysin selvitetty.

Kohdepopulaatio

Teplitsumabi on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 8-vuotiaille pediatrialle potilaille, joilla on todettu vaiheen 2 T1D.

Vaiheen 2 T1D:n tulee olla vahvistettu seuraavasti:

- vähintään kaksi positiivista haiman saarekesoluihin kohdistuvaa autovasta-ainetta
- dysglykemia, johon ei liity ilmeistä hyperglykemiaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teplitsumabin tehoa tutkittiin seuraavassa kliinisessä tutkimuksessa:

Tutkimus TN-10

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, tapahtumalähtöinen, lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 76 potilasta, jotka olivat 8–49-vuotiaita ja joilla oli vaiheen 2 T1D. Vaiheen 2 T1D:n määritelmään kuuluivat molemmat seuraavista:

1. vähintään kaksi seuraavista haiman saarekesoluihin kohdistuvista autovasta-aineista:
 - glutamaattidekarboksylaasi 65:een (GAD) kohdistuvat autovasta-aineet
 - insuliiniautovasta-aine (IAA)
 - saarekesoluantigeeni 2 -vasta-aine (IA-2A)
 - sinkkitransportteri 8 -vasta-aine (ZnT8)
 - saarekesoluvasta-aine (ICA)
2. dysglykemia oraalisisä glukoosirasituskokeessa.

Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan teplitsumabia tai lumelääkettä infuusiona laskimoon kerran päivässä 14 päivän ajan. Kaksi hoitoryhmää olivat

- ryhmä 1: päivittäiset annokset valmistetta laskimoon; 51 mikrogrammaa/m² tutkimuspäivänä 0, 103 mikrogrammaa/m² tutkimuspäivänä 1, 207 mikrogrammaa/m²

tutkimuspäivänä 2 ja 413 mikrogrammaa/m² tutkimuspäivänä 3, sekä yksi annos, 826 mikrogrammaa/m², kunakin tutkimuspäivästä 4–13. 14 päivän pituisen hoitokuurin kokonaisannos oli noin 9 034 mikrogrammaa/m².

- ryhmä 2: vain lumelääkettä laskimoon.

Teplitsumabiryhmän potilaiden kokonaisaltistus lääkeaineelle vastasi kokonaisaltistusta, joka saavutettiin teplitsumabin suositellulla kokonaisannoksella (ks. kohta 4.2). Ensisijainen tehoa koskeva päätemuuttuja tässä tutkimuksessa oli aika satunnaistamisesta vaiheen 3 T1D:n diagnosointiin.

Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Tässä tutkimuksessa 45 % potilaista oli naisia, ja iän mediaani oli 14 vuotta (72 % potilaista oli alle 18-vuotiaita). Potilaiden ominaisuudet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Lähtötilanteen ominaisuudet aikuisilla ja vähintään 8-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla oli vaiheen 2 T1D (TN-10-tutkimus)¹

	Teplitsumabi N = 44	Lumelääke N = 32
Ikäryhmä		
≥ 18 vuotta	34 %	19 %
< 18 vuotta	66 %	81 %
Pediatristen potilaiden ikäryhmät kvartileittain		
8 – < 11 vuotta	21 %	25 %
11 – < 14 vuotta	27 %	31 %
14 – < 18 vuotta	18 %	25 %
Glukoosi, mmol/l [mg/dl]²		
mediaani (minimi, maksimi)	9.2 (6.4, 11.5) [165 (115, 207)]	8.6 (5.7, 11.1) [154 (103, 200)]
Oraalinen glukoosirasituskoe, 30 minuuttia, mediaani (minimi, maksimi)	8.9 (5.5, 13.2) [161 (99, 237)]	9.2 (6.7, 12.4) [165 (121, 223)]
Oraalinen glukoosirasituskoe, 60 minuuttia, mediaani (minimi, maksimi)	10.3 (5.4, 13.6) [186 (97, 244)]	9.6 (4.3, 12.9) [173 (77, 233)]
Oraalinen glukoosirasituskoe, 90 minuuttia, mediaani (minimi, maksimi)	9.7 (5.4, 13.4) [175 (98, 242)]	8.8 (4.6, 13.6) [159 (82, 244)]
Oraalinen glukoosirasituskoe, 120 minuuttia, mediaani (minimi, maksimi)	8.4 (4.8, 13.3) [152 (87, 240)]	8.0 (4.5, 12.1) [144 (81, 217)]
HbA_{1c}, mmol/mol [%]		
mediaani (minimi, maksimi)	33.3 (26.8, 43.2) [5.2 (4.6, 6.1)]	34.4 (23.5, 37.7) [5.3 (4.3, 5.6)]
HLA-DR3/DR4		
Sekä DR3 että DR4	25 %	22 %
Vain DR3	23 %	25 %
Vain DR4	36 %	44 %
Ei DR3 eikä DR4	11 %	9 %
Ei analysoitu	5 %	0
Positiivisen autovasta-aineen tyyppi		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Positiivisia autovasta-aineita (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %

	Teplitsumabi N = 44	Lumelääke N = 32
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Lähtöryhmien mukainen (ITT) populaatio

² Glukoosiarvoja koskevat tiedot ovat oraalisesta glukoosirasituskokeesta saatuja AUC-arvoja (käyrän alle jäävä pinta-ala).

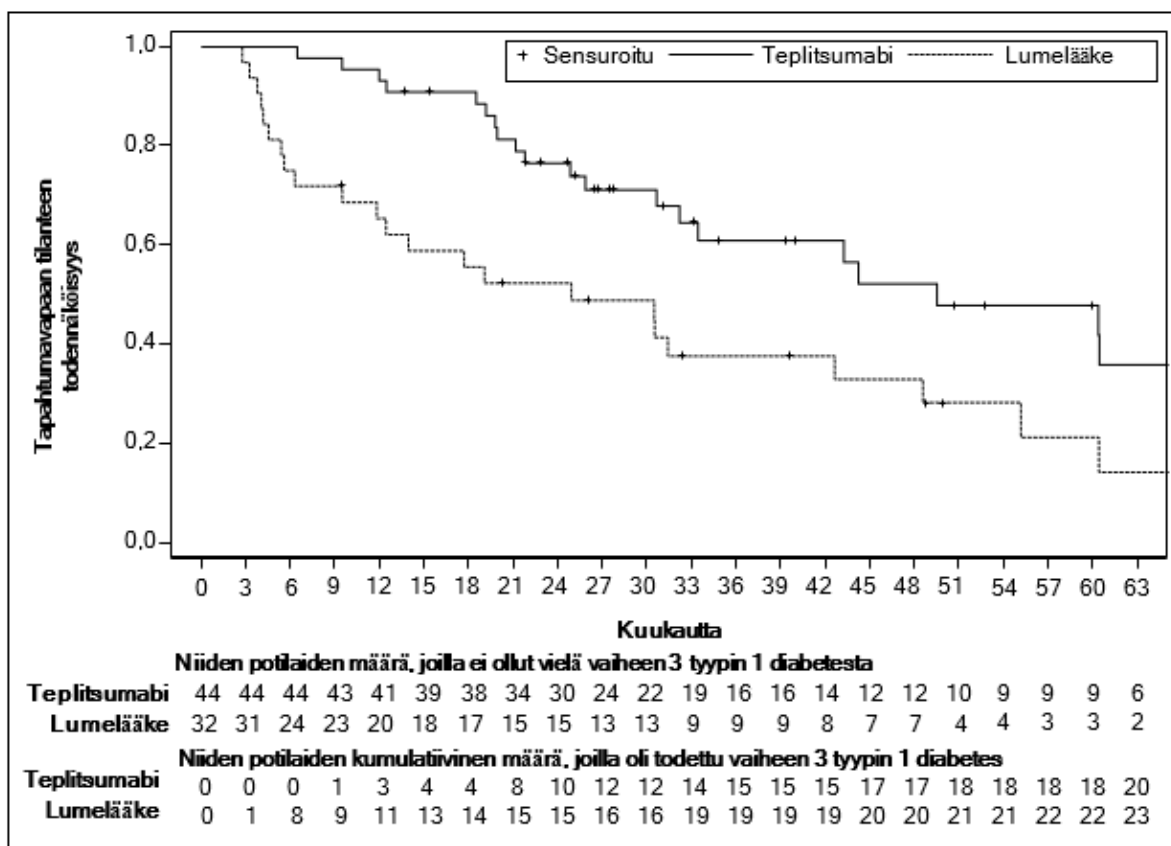
Lyhenteet: HbA_{1c} = hemoglobiini A_{1c}, SD = keskihajonta, HLA = ihmisen leukosyyttiantigeeni, GAD65 = glutamaattidekarboksylaasi 65:een (GAD) kohdistuvat autovasta-aineet, IAA = insuliiniautovasta-aineet, IA-2A = saarekesoluantigeeni 2 -vasta-aineet, ZnT8 = sinkkitransportteri 8 -vasta-aineet, ICA = saarekesoluvasta-aineet.

Tehoa koskevat tulokset

TN-10-tutkimuksessa vaiheen 3 T1D todettiin 20:llä (45 %:lla) teplitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 23:lla (72 %:lla) lumelääkettä saaneista potilaista. Satunnaistamishetken iän ja oraalisen glukoosirasituskoestatuksen mukaan ositetun Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallin perusteella mediaaniaika satunnaistamisesta vaiheen 3 T1D:n diagnosointiin oli teplitsumabiryhmässä 50 kuukautta ja lumeryhmässä 25 kuukautta, ja ero oli 25 kuukautta. Kun seuranta-ajan mediaani oli 51 kuukautta, teplitsumabihoito viivästytti vaiheen 3 T1D:n kehittymistä tilastollisesti merkitsevästi. Riskitiheyksien suhde oli 0,41 (95 %:n luottamusväli: 0,22–0,78; p = 0,0066) (kuva 1).

TN-10-tutkimusta ei ollut suunniteltu arvioimaan, oliko hoidon tehossa eroja demografisten ominaisuuksien tai sairauden lähtötilanteen ominaispiirteiden perusteella ryhmiteltyjen alaryhmien välillä.

Kuva 1: Hoitoryhmittäin jaoteltu Kaplan–Meier-käyrä ajasta ennen vaiheen 3 T1D:n diagnosoimista aikuisilla ja vähintään 8-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla oli vaiheen 2 T1D (TN-10-tutkimus)¹



¹ ITT-populaatio

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset teplitsumabia sisältävästä Teizeild-valmisteesta yhdessä tai useammassa pediatriisen populaation alaryhmässä vaiheen 3 tyypin 1 diabeteksen ehkäisyssä pediatriisen tutkimussuunnitelman (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 mukaisesti myönnetylle käyttöaiheelle (katso kohdasta 4.2 ohjeet pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

14 päivän pituisen teplitsumabikuurin aikana ei odoteta saavutettavan vakaan tilan teplitsumabipitoisuuksia.

Imeytyminen

Imeytymisestä ei ole tietoja, sillä teplitsumabi annetaan laskimoon.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumista koskevia tutkimuksia ei ole tehty, sillä teplitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine.

Metabolia

Teplitsumabin odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Teplitsumabin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3 päivää.

Erityisryhmät

Ikä

Teplitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä ikään (8–35 vuotta) perustuvia eroja.

Sukupuoli

Teplitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuoleen perustuvia eroja.

Etninen tausta

Teplitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä etniseen taustaan (valkoihoiset, aasialaiset) perustuvia eroja.

Paino

Kehon pinta-alan perustuvan annostuksen ansiosta altistus teplitsumabille on tasainen potilaan painosta riippumatta.

Munuaisten vajaatoiminta

Teplitsumabin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu erillisissä tutkimuksissa.

Maksan vajaatoiminta

Teplitsumabin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu erillisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Teplitsumabin farmakokinetiikkaa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teplitsumabin genotoksisuuden, mukaan lukien mutageenisuuden, arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia. Koska teplitsumabi on vasta-aine, sen ei odoteta vaikuttavan suoraan DNA:han. Teplitsumabin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia. Kertyneen näytön arvioinnin ja ehdotetun vaikutustavan eli pitkäkestoisen immuunivastetta muuntavan vaikutuksen vuoksi mahdollista hyvin pientä karsinogeenisuuden riskiä ei voida täysin sulkea pois.

Kehitys- ja lisääntymistoksisuus

Hiirillä tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin surrogaattivasta-ainetta hiiren CD3:a vastaan, havaittiin suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen ja alkion- tai sikiönkehitykseen.

Tiineillä hiirillä tehdyssä alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin injektio ihon alle annostasoilla 0 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg tai 20 mg/kg tiineyspäivinä 6, 10 ja 14, todettiin, että 20 mg/kg saaneiden ryhmässä ilmeni implantoituneiden alkoiden kuolemien lisääntymistä silloin, kun emolle koitui toksisuutta.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa toksisuustutkimuksessa tiineille hiirille annettiin surrogaattivasta-ainetta 3 päivän välein tiineyspäivästä 6 imetyspäivään 19 asti annoksilla 0 mg/kg, 0,3 mg/kg, 3 mg/kg tai 20 mg/kg. Tutkimuksessa ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä implantoituneiden alkoiden kuolemien lisääntymistä. T-solujen populaatioiden pienenemistä ja B-

solujen määrän suurenemista sekä heikentynyttä adaptiivista immuunivastetta KLH:ta (*Megathura crenulata* -kotilon hemosyaniinia) vastaan todettiin jälkeläisillä päivinä 35 ja 84 syntymän jälkeen, kun emolle annettu annos oli 20 mg/kg. Suurta annosta käytettäessä surrogaattivasta-aineita havaittiin jälkeläisten seerumissa pitoisuuksina, jotka olivat alle 1,5 % emon seerumissa havaituista pitoisuuksista. Kun emot saivat 20 mg/kg annoksia, jälkeläisillä havaittiin hedelmällisyyden trendinomaista heikkenemistä.

Hedelmällisyys ja lisääntymiskyky eivät muuttuneet naaras- ja uroshiirillä, jotka saivat hiiren surrogaattivasta-ainetta hiiren CD3:a vastaan ihon alle enintään annoksilla 20 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti
Natriumdivetyfosfaatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Teizeild-infuusiota ei saa antaa samanaikaisesti muiden valmisteiden kanssa saman laskimoyhteyden kautta.

Yhteensopimattomat materiaalit:

- Eteeni-propyleeni-kopolymeerista ja polypropeenista valmistetut infuusiopussit.
- Valolta suojaavat infuusiovälineet
- Alle 68 mikrogramman Teizeild-annokset: polyeteeni ja polyolefiinisekoite.

Tämä lääkevalmiste on valmisteltava ja annettava kohdassa 4.2 ja kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Infuusiopussit

Kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Mikrobiologisista syistä on suositeltavaa käyttää valmiste välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 6:ta tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Ruiskulla annettavat infuusiot

Kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia jääkaappilämpötilassa (2 °C – 8 °C) ja tämän jälkeen enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Mikrobiologisista syistä on suositeltavaa käyttää valmiste välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 12:tä tuntia jääkaappilämpötilassa (2 °C – 8 °C) ja tämän jälkeen 6:tä tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pystyasennossa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Teizeild toimitetaan tyyppin 1 borosilikaattilasista valmistetussa 2 ml:n injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa, alumiinisuljin ja värillinen irtinapsautettava polypropeenikorkki.

Pakkaus sisältää 1, 10 tai 14 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelut ennen laskimoon antoa

- Teizeild on laimennettava ennen käyttöä. Kaksivaiheinen laimennus on tarpeen.
- Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti ennen laimennusta ja käyttöä (liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä). Älä käytä Teizeild-valmistetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käytä valmistelussa aseptista tekniikkaa. Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Aloita infuusion anto välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytä laimennettu infuusioneste (ks. kohta 6.3).

Vaihe 1: Ensimmäinen laimennus (1:10)

- Valmistele 18 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), joka on joko
 - steriilissä lasisessa injektiopullossa
tai
 - steriilissä infuusiopussissa, joka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC:stä), jossa on di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP:tä)
tai
 - steriilissä ruiskussa (joka on valmistettu polypropeenista, polykarbonaatista tai lasista).
- Poista injektiopullon korkki – valmistelun katsotaan alkavan tästä hetkestä (ks. kohta 6.3).

Kehon pinta-alan perusteella tehtävän annostelun vuoksi (esim. > 1,94 m²) päivinä 5–14 saatetaan tarvita kaksi (2) Teizeild-injektiopulloa.

Tällöin on varmistettava, että kunkin päivän koko annos mahtuu yhteen infuusiopussiin tai -ruiskuun, seuraavin toimin:

- Valmistele kaksi (2) laimennusliuosta
- Lisää lasketun annoksen kumulatiivinen tilavuus yhteen infuusiopussiin tai -ruiskuun.

- Vedä 2 ml Teizeild-valmistetta injektiopullosta ja lisää se hitaasti 18 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %). Sekoita varovasti pyörittelemällä injektiopulloa hitaasti tai kallistelemalla infuusiopussia tai -ruiskua. Tuloksena on 20 ml laimennettua liuosta, joka sisältää 100 mikrogrammaa/ml teplitsumabia.
- Laske potilaan kehon pinta-ala (esim. Mostellerin kaavalla) ennen hoitoa.
- Laske annos hoitopäivän perusteella potilaan kehon pinta-alan mukaan (ks. kohta 4.2).

$$\text{Annos (x mikrog)} = \text{Päivittäinen annostaso} \left(\frac{\text{x mikrog}}{\text{m}^2} \right) \times \text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)}$$

- Laske, kuinka paljon 100 mikrog/ml vahvuista Teizeild-liuosta (valmistetaan vaiheessa 1) tarvitaan edelleen laimennettavaksi vaiheessa 2.

$$\text{Ensimmäisen laimennoksen tilavuus, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Annos (x mikrog)}}{100}$$

Vaihe 2: Lopullinen laimennus

Lopullinen laimennettu liuos voidaan antaa laskimoon joko infuusiopussista tai ruiskupumpulla. Käytä valitun menetelmän mukaista laskutapaa.

- Infuusiopussi laskimonsisäistä antoa varten:
 - Vedä sopivan kokoisella ruiskulla (esim. 5 ml) 100 mikrog/ml:n liuoksesta kyseisen päivän laskettua annosta varten tarvittava tilavuus laimennettua Teizeild-liuosta (ks. vaihe 1: ensimmäinen laimennus, 1:10).
 - Lisää annos ruiskusta hitaasti DEHP:tä sisältävästä PVC:stä valmistettuun infuusiopussiin, jossa on 25 ml natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %). Kallistele infuusiopussia varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Älä ravista.
 - Infuusion annon on kestettävä vähintään 30 minuuttia. Sen nopeutta voidaan hidastaa siedettävyyssyistä.
- Ruisku (joka on valmistettu polypropeenista, polykarbonaatista tai lasista) ruiskupumpun avulla annettavaa laskimoinfuusiota varten [pitoisuudet 15–60 mikrog/ml]:
 - Laske suurin tilavuus, joka lasketun annoksen (laskettu annos perustuu hoitopäivään, annokseen ja potilaan kehon pinta-alaan) perusteella voidaan antaa, kun infuusion vähimmäispitoisuus on 15 mikrog/ml.

$$\text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}}(\text{ml}) = \frac{\text{Annos (x mikrog)}}{\text{Infuusion vähimmäispitoisuus 15 mikrog/ml}}$$

- Laske infuusioruiskuun lisättävän keittosuolaliuoksen tilavuus:

- a) Jos laskettu annettava enimmäistilavuus on ≤ 60 ml:

$$\text{Tilavuus}_{\text{suolaliuos}}(\text{ml}) = \text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}}(\text{ml}) - \text{Tilavuus}_{\text{ensimmäinen laimennos, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Jos laskettu annettava enimmäistilavuus on yli 60 ml, infuusion enimmäistilavuus rajoitetaan 60 ml:aan.

$$\text{Tilavuus}_{\text{suolaliuos}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Tilavuus}_{\text{ensimmäinen laimennos, 1:10}} (\text{ml})$$

- Mittaa lisättävän keittosuolaliuoksen tilavuus ja siirrä se infuusioruiskuun.
- Vedä sopivan kokoisella ruiskulla (esim. 5 ml) edellisessä vaiheessa laskettu määrä laimennettua Teizeild-liuosta (ks. ensimmäisen laimennoksen tilavuus, 1:10) ja lisää se infuusioruiskuun.
- Kallistele infuusioruiskua varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Älä ravista.
- Kiinnitä infuusioruisku ruiskupumppuun. Ruiskupumpun on tuettava pienimmillään 1 ml/h infuusionopeuksia.
- Suorita infuusio ruiskupumpulla – **älä paina ruiskun mäntää käsin**. Laske infuusionopeus (jotta infuusio kestää vähintään 30 minuuttia). Infuusionopeuden on oltava enintään 2 ml/min (enintään 120 ml/h). Todellinen infuusionopeus riippuu infusoitavasta määrästä, kuten alla on esitetty.

$$\text{Infuusionopeus (ml/min)} = \frac{\text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}} (\text{ml})}{30 \text{ minuuttia}}$$

- Infuusion annon on kestettävä vähintään 30 minuuttia. Sen nopeutta voidaan hidastaa siedettävyyssyistä.

Laimennus voidaan tehdä näiden vaiheiden mukaisesti, jos valmistelussa käytetään steriiliä lasista injektiopulloa ruiskun sijasta (ruiskupumpulla tehtävää laskimoinfuusiota varten). Laskelmiin on sisällytettävä ylitäyttö.

Hävittäminen

Käyttämättä jäänyt laimennettu Teizeild-liuos DEHP:tä sisältävästä PVC:stä valmistetussa infuusiopussissa, ruiskussa tai sterilissä lasisessa injektiopullossa on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1998/001
EU/1/25/1998/002
EU/1/25/1998/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Teizeild-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja

muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on antaa tietoa Teizeild-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä ja niiden hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Teizeild on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla / potilaita hoitavilla henkilöillä, joiden odotetaan määräävän, toimittavan tai käyttävän Teizeild-valmistetta, on mahdollisuus tutustua seuraaviin ammatillisten tahojen kautta toimitettaviin koulutus-/turvallisuustietoja sisältäviin asiakirjoihin tai heille toimitetaan nämä asiakirjat:

- Riskien minimointia koskeva opas terveydenhuollon ammattilaisille: Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas
- Riskien minimointia koskeva opas potilaille: Potilasopas

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas

Tavoitteena on varmistaa (teplitsumabihoitoa määrättäessä ja aloitettaessa), että lääkkeen määräävät / potilasta hoitavat terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat / lailliset edustajat keskustelevat tietyistä teplitsumabihoitoa koskevista tiedoista ja tärkeistä suosituksista. Tiedot ja suositukset koskevat seuraavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita:

- sytokiinioireyhtymä
- lymfositopenia
- vaikeat infektiot.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa oppaassa on seuraavat keskeiset sisällöt:

- tietoa tarpeesta antaa potilaille esilääkitystä sekä seurata täydellistä verenkuvaa ja maksaentsyymiarvoja ennen hoitoa, hoidon aikana tai sen jälkeen
- ohjeet rokotuksista ennen hoitoa tai sen jälkeen.

Potilasopas

Tämän oppaan tavoitteena on, että teplitsumabihoitoa saavat potilaat ja heidän lailliset edustajansa tietävät teplitsumabin käyttöön liittyvät riskit ja pystyvät tunnistamaan näihin riskeihin viittaavat merkit ja oireet.

Hoitoa aloitettaessa terveydenhuollon ammattilaiset antavat potilasoppaan potilaalle tai tämän lailliselle edustajalle (potilaan on säilytettävä potilasopas ja näytettävä se muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat hänen hoitoonsa). Terveydenhuollon ammattilaiset voivat ladata tämän potilasoppaan itselleen maissa, joissa se on saatavilla. Potilasopas auttaa potilasta tunnistamaan seuraavat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet:

- sytokiinioireyhtymä
- lymfositopenia
- vaikeat infektiot.

Potilasoppaassa on seuraavat keskeiset seikat:

- potilaille suunnattua tietoa merkeistä ja oireista, jotka saattavat viitata näihin riskeihin, sekä tieto siitä, että näiden merkkien ja oireiden ilmenemisestä on ilmoitettava heti lääkärille tai sairaanhoitajalle
- ohjeet rokotuksista ennen hoitoa tai sen jälkeen
- suositus, että potilaat tai heidän lailliset edustajansa lukevat pakkausselosteen huolellisesti.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teizeild 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
teplitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg teplitsumabia 2 ml:ssa konsentraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo, 2 mg/2 ml
10 injektiopulloa, 2 mg/2 ml
14 injektiopulloa, 2 mg/2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
[QR-koodi lisätään]
teizeild.info.sanofi

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Katso laimennetun valmisteen kesto aika pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1998/001 1 injektio pullo

EU/1/25/1998/002 10 injektio pulloa

EU/1/25/1998/003 14 injektio pulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Teizeild 1 mg/ml steriili konsentraatti
teplitsumabi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg/2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Teizeild 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten teplitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Teizeild on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Teizeild-valmistetta
3. Miten Teizeild-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Teizeild-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Teizeild on ja mihin sitä käytetään

Teizeild on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena teplitsumabia. Teplitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine eli tietyntyyppinen proteiini, joka on suunniteltu tunnistamaan tietty kohde ja kiinnittymään siihen.

Teizeild-valmistetta käytetään sellaisten aikuisten ja vähintään 8-vuotiaiden lasten hoitoon, joilla on vaiheen 2 tyypin 1 diabetes. Sitä käytetään vaiheen 3 tyypin 1 diabeteksen alkamisen viivästyttämiseen näillä potilailla.

Tyypin 1 diabetes on autoimmuunisairaus, joka ilmenee, kun ihmisen oma immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) hyökkää haiman soluja (beetasoluja) vastaan. Beetasolut tuottavat insuliinia (hormonia, joka säätelee glukoosin eli sokerin määrää veressä). Ajan mittaan tämä johtaa siihen, että elimistössä ei ole lainkaan insuliinia.

Tyypin 1 diabetes kehittyy kolmivaiheisesti. Vaiheen 1 tyypin 1 diabeteksessa verensokeriarvot ovat normaalit eikä henkilöllä ole mitään oireita. Vaiheen 2 tyypin 1 diabeteksessa verensokeriarvot alkavat suurentua ja muuttuvat epänormaaleiksi. Vaiheen 3 tyypin 1 diabeteksessa elimistö ei pysty tuottamaan tarpeeksi insuliinia pitääkseen verensokerin hallinnassa ja tilanne vaatii insuliinihoitoa.

Ennen Teizeild-hoidon aloittamista lääkäri varmistaa, että sinulla on vaiheen 2 tyypin 1 diabetes. Tätä varten lääkäri tarkistaa, että tuloksesi vähintään kahden autovasta-aineen testeissä on positiivinen (autovasta-aineet ovat immuunijärjestelmän tuottamia proteiineja, jotka kuvaavat autoimmuunireaktiota johtuvaa haiman beetasolujen tuhoutumista) ja sinulla on myös dysglykemia, mutta ei pitkäkestoisesti korkeita verensokeriarvoja (ilmeistä hyperglykemiaa).

Teizeild-valmisteen vaikuttava aine, teplitsumabi, sitoutuu T-solujen (tietyntyyppisten valkosolujen) pinnalla olevaan aktivointimolekyylin nimeltä CD3. Sitoutumalla CD3-molekyylin teplitsumabi

estää sellaisten T-solujen toimintaa, jotka hyökkäävät beetasoluja vastaan ja tuhoavat niitä. Tämä auttaa säilyttämään beetasolujen toimintaa ja hidastaa tyypin 1 diabeteksen etenemistä.

Jos sinulla on kysyttävää Teizeild-valmisteen vaikutustavasta tai Teizeild-hoidosta, kysy asiasta lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Teizeild-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Teizeild-valmistetta

- jos olet allerginen teplitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa kaikista sairauksistasi ja vaivoistasi ennen kuin käytät Teizeild-valmistetta. Keskustele heidän kanssaan esimerkiksi, jos

- sinulla on vakava infektio – tai infektio, joka ei häviä tai joka uusiutuu jatkuvasti
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus. Teizeild saattaa vaikuttaa rokotteen tehoon. Kerro ennen rokotusta lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, että saat Teizeild-hoitoa. Lääkäri kertoo, milloin voit turvallisesti saada rokotteen ennen Teizeild-hoitoa tai sen jälkeen. Tämä riippuu siitä, minkä tyyppinen rokote on kyseessä.

Kun sinulle on annettu Teizeild-valmistetta

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla ilmenee jotakin seuraavista:

- kuume, pahoinvointi, väsymys, päänsärky, lihaskipu, nivelkipu tai suurentuneet maksaentsyymi-arvot veressä; nämä voivat olla vakavan tilan eli ns. sytokiinioireyhtymän merkkejä ja oireita (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- kuume, vilunväristykset, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, yskä, hengenahdistus, rintakipu, imusolmukkeiden turvotus tai kivulias, turvonnut ja kuumottava kyhmy (paise). Ne voivat olla infektion oireita (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- nokkosihottuma, ihottuma, nivelkipu tai -turvotus, kutina, huimaus, hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai kielen ja huulten turvotus. Ne voivat olla allergisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Teizeild saattaa vähentää lymfosyyttien eli erään infektioiden torjuntaan osallistuvan valkosolutyypin määrää (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Ennen Teizeild-hoidon aloittamista ja sen aikana lääkäri teettää verikokeita, joilla tutkitaan maksasi toimintaa ja täydellistä veren kuvaa.

Potilasopas

Lääkäri antaa sinulle potilasoppaan, jossa on tietoa mahdollisista haittavaikutuksista ja niiden oireista sekä toimintaohjeet näiden haittavaikutusten varalta. Lue opas huolellisesti. Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin puoleen.

Lapset

Teizeild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Teizeild

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Teizeild saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.

- Teizeild-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos imetät tai aiot imettää. Ei tiedetä, erittykö Teizeild äidinmaitoon ja voiko se vahingoittaa lasta.

- Imetys on suositeltavaa lopettaa Teizeild-hoidon ajaksi, eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin viimeisen annoksen saamisesta on kulunut 30 päivää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Teizeild-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinua väsyttää (uupumus; ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”), älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Teizeild sisältää natriumia ja polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,10 mg polysorbaatti 80:tä per injektioipullo, mikä vastaa pitoisuutta 0,05 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsellasi tiedetään olevan/olleen allergioita.

3. Miten Teizeild-valmistetta annetaan

Teizeild-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on saatavillaan asianmukaista lääketieteellistä tukea mahdollisten vakavien haittavaikutusten hoitoa varten. Teizeild annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

Lääkäri määrittää Teizeild-annoksen kehosi pinta-alan perusteella. Kehon pinta-ala tarkoittaa koko ihon yhteenlaskettua pinta-alaa.

Miten usein Teizeild-valmistetta annetaan

Infuusioita annetaan kerran päivässä 14 päivän ajan. Kukin infuusio kestää vähintään 30 minuuttia.

Ensimmäisten 5 hoitopäivän aikana lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle suun kautta muita lääkkeitä, joiden tarkoituksena on pienentää sytokiinioireyhtymän riskiä.

Tällaisia lääkkeitä ovat

- ibuprofeeni tai naprokseeni – tai muut kuumeläkkeet, kuten parasetamoli
- antihistamiini – allergioiden hoitoon käytettävä lääke
- pahoinvointilääke.

Jos sinulle annetaan liikaa Teizeild-valmistetta

Jos sinulle annetaan liikaa Teizeild-valmistetta, lääkäri hoitaa ja seuraa sinulla mahdollisesti ilmeneviä haittavaikutuksia.

Jos Teizeild-infuusio jää antamatta

Jos suunniteltu infuusio jää antamatta, lääkäri tai sairaanhoitaja jatkaa hoitoa seuraavana suunniteltuna päivänä. Kahta infuusiota ei anneta samana päivänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Teizeild-hoidon aikana ja sen jälkeen lääkäri tai sairaanhoitaja arvioi, onko sinulla vakavia tai muunlaisia haittavaikutuksia, ja hoitaa sinua tarpeen mukaan.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä)

Lymfosyyttien eli erään valkosolutyypin väheneminen

- Tämä haitta saattaa ilmetä ensimmäisen annoksen saamisen jälkeen.
- Se voi vaikuttaa siihen, miten hyvin elimistösi pystyy torjumaan infektioita.
- Jos lymfosyyttien määrän väheneminen kestää pidempään ja on vaikea-asteisempaa, se saattaa altistaa sinut infektioille (ks. kohta 2, ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Teizeild-valmistetta”).
- Lymfosyyttien määrän tulisi palautua normaaliksi viidennen Teizeild-annoksen saamisen jälkeen.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Sytokiinioireyhtymä

Oireet saattavat ilmetä ensimmäisten 5 hoitopäivän aikana, ja niitä voivat olla

- kuume
- väsymys
- lihas- ja nivelkipu
- pahoinvointi
- päänsärky
- suurentuneet maksaentsyymien ja bilirubiinin (punasolujen hajoamistuotteen) pitoisuudet veressä.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- infektiot, joiden oireita voivat olla esimerkiksi kuume, vilunväristykset, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, yskä, hengenahdistus, rintakipu, imusolmukkeiden turpoaminen tai kivulias, turvonnut ja kuumottava kyhmy (paise)
- yliherkkyys, jonka oireita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, ihottuma, nivelkipu tai -turvotus, kutina, huimaus, hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai kielen ja huulten turvotus.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- neutrofiilien eli erään valkosolutyypin väheneminen (neutropenia)
- valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- hemoglobiiniarvojen pieneneminen (hemoglobiini on veren punasoluissa esiintyvä proteiini, joka kuljettaa happea elimistössä)
- päänsärky
- oksentelu
- pahoinvointi
- maksaentsyymiarvojen suureneminen
- ihottuma
- kutina

- kuume
- väsymys (uupumus).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- eosinofiilien eli erään valkosolutyypin määrän suureneminen (eosinofilia)
- ripuli
- vatsakipu
- bilirubiiniarvojen suureneminen
- ihon kutina
- punoittavat ja kutiavat kohoumat (nokkosihottuma)
- ihon kesiminen
- vilunväreet.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- mononukleosi (Epstein–Barrin viruksen uudelleenaktivoituminen)
- kipu
- yleinen sairaudentunne.

Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa keskeyttää tai lopettaa hoitosi, jos sinulla ilmenee maksavaivoja tai vakava infektio tai jos veriarvosi pysyvät liian matalina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Teizeild-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on vastuussa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja mahdollisesti käyttämättä jääneen valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Älä anna injektiopullojen jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pystyasennossa.

Laimennuksen jälkeen

Infuusiopussit

Kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Mikrobiologisista syistä on suositeltavaa käyttää valmiste välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 6:ta tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Ruiskulla annettavat infuusiot

Kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia jääkaappilämpötilassa (2 °C – 8 °C) ja tämän jälkeen enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Mikrobiologisista syistä on suositeltavaa käyttää valmiste välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 12:ta tuntia jääkaappilämpötilassa (2 °C – 8 °C) ja tämän jälkeen 6:ta tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Teizeild sisältää

- Vaikuttava aine on teplitsumabi.
- Yksi injektio pullo sisältää 2 mg teplitsumabia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”Teizeild sisältää natriumia ja polysorbaatti 80:tä”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Teizeild on infuusiokonsentraatti liuosta varten injektio pullossa (1 mg/ml). Se on kirkasta ja väritöntä liuosta. Teizeild toimitetaan pahvipakkauksessa, jossa on 1, 10 tai 14 lasista injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Puh.: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Valmistelut ennen laskimoon antoa

- Teizeild on laimennettava ennen käyttöä. Kaksivaiheinen laimennus on tarpeen.
- Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti ennen laimennusta ja käyttöä (liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä). Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käytä valmisteen valmistelussa aseptista tekniikkaa. Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Aloita infuusion anto välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytä laimennettu infuusioneste (ks. pakkausselosteen kohta ”Teizeild-valmisteen säilyttäminen”).

Vaihe 1: Ensimmäinen laimennus (1:10)

- Valmistele 18 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), joka on joko
 - steriilissä lasisessa injektiopullossa
tai
 - steriilissä infuusiopussissa, joka on valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC:stä), jossa on di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP:tä)
tai
 - steriilissä ruiskussa (joka on valmistettu polypropeenista, polykarbonaatista tai lasista).
- Poista injektiopullon korkki – valmistelun katsotaan alkavan tästä hetkestä.

Kehon pinta-alan perusteella tehtävä annostelu (esim. $> 1,94 \text{ m}^2$) saattaa tarkoittaa, että päivinä 5–14 tarvitaan kaksi (2) Teizeild-injektiopulloa.

Tällöin on varmistettava, että kunkin päivän koko annos mahtuu yhteen (1) infuusiopussiin tai -ruiskuun, seuraavin toimin:

- Valmistele kaksi (2) laimennusliuosta
- Lisää lasketun annoksen kumulatiivinen tilavuus yhteen infuusiopussiin tai -ruiskuun.
- Vedä 2 ml Teizeild-valmistetta injektiopullostasi ja lisää se hitaasti 18 ml:aan natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml, 0,9 %). Sekoita varovasti pyörittelemällä injektiopulloa hitaasti tai kallistelemalla infuusiopussia tai -ruiskua. Tuloksena on 20 ml laimennettua liuosta, joka sisältää 100 mikrogrammaa/ml teplitsumabia.
- Laske potilaan kehon pinta-ala (esim. Mostellerin kaavalla) ennen hoitoa.
- Laske annos hoitopäivän perusteella potilaan kehon pinta-alan mukaan (ks. kohta 4.2).

$$\text{Annos (x mikrog)} = \text{Päivittäinen annostaso} \left(\frac{\text{x mikrog}}{\text{m}^2} \right) \times \text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)}$$

- Laske, kuinka paljon 100 mikrog/ml vahvuista Teizeild-liuosta (valmistetaan vaiheessa 1) tarvitaan edelleen laimennettavaksi vaiheessa 2.

$$\text{Ensimmäisen laimennoksen tilavuus, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Annos (x mikrog)}}{100}$$

Vaihe 2: Lopullinen laimennus

Lopullinen laimennettu liuos voidaan antaa laskimoon joko infuusiopussista tai ruiskupumpulla. Käytä valitun menetelmän mukaista laskutapaa.

- Infuusiopussi laskimonsisäistä antoa varten:
 - Vedä sopivan kokoisella ruiskulla (esim. 5 ml) 100 mikrog/ml:n liuoksesta kyseisen päivän laskettua annosta varten tarvittava tilavuus laimennettua liuosta (ks. vaihe 1: ensimmäinen laimennus, 1:10).
 - Lisää annos ruiskusta hitaasti DEHP:tä sisältävästä PVC:stä valmistettuun infuusiopussiin, jossa on 25 ml natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %). Kallistele infuusiopussia varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Älä ravista.
 - Infuusion annon on kestettävä vähintään 30 minuuttia. Sen nopeutta voidaan hidastaa siedettävyyssyistä.
- Ruisku (joka on valmistettu polypropeenista, polykarbonaatista tai lasista) ruiskupumpun avulla annettavaa laskimoinfuusiota varten [pitoisuudet 15–60 mikrog/ml]:
 - Laske suurin tilavuus, joka lasketun annoksen (laskettu annos perustuu hoitopäivään, annokseen ja potilaan kehon pinta-alaan) perusteella voidaan antaa, kun infuusion vähimmäispitoisuus on 15 mikrog/ml.

$$\text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}}(\text{ml}) = \frac{\text{Annos (x mikrog)}}{\text{Infuusion vähimmäispitoisuus 15 mikrog/ml}}$$

- Laske infuusioruiskuun lisättävän keittosuolaliuoksen tilavuus:
 - a) Jos laskettu annettava enimmäistilavuus on ≤ 60 ml:

$$\text{Tilavuus}_{\text{suolaliuos}}(\text{ml}) = \text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}}(\text{ml}) - \text{Tilavuus}_{\text{ensimmäinen laimennos, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Jos laskettu annettava enimmäistilavuus on yli 60 ml, infuusion enimmäistilavuus rajoitetaan 60 ml:aan.

$$\text{Tilavuus}_{\text{suolaliuos}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Tilavuus}_{\text{ensimmäinen laimennos, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mittaa lisättävän keittosuolaliuoksen tilavuus ja siirrä se infuusioruiskuun.
- Vedä sopivan kokoisella ruiskulla (esim. 5 ml) edellisessä vaiheessa laskettu määrä laimennettua Teizeild-liuosta (ks. ensimmäisen laimennoksen tilavuus, 1:10) ja lisää se infuusioruiskuun.
- Kallistele infuusioruiskua varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Älä ravista.
- Kiinnitä infuusioruisku ruiskupumppuun. Ruiskupumpun on tuettava pienimmillään 1 ml/h infuusionopeuksia.

- Suorita infuusio ruiskupumpulla – **älä paina ruiskun mäntää käsin**. Laske infuusionopeus (jotta infuusio kestää vähintään 30 minuuttia). Infuusionopeuden on oltava enintään 2 ml/min (enintään 120 ml/h). Todellinen infuusionopeus riippuu infusoitavasta määrästä, kuten alla on esitetty.

$$\text{Infuusionopeus (ml/min)} = \frac{\text{Tilavuus}_{\text{infuusioneste}}(\text{ml})}{30 \text{ minuuttia}}$$

- Infusion annon on kestettävä vähintään 30 minuuttia. Sen nopeutta voidaan hidastaa siedettävyyssyistä.

Laimennus voidaan tehdä näiden vaiheiden mukaisesti, jos valmistelussa käytetään steriiliä lasista injektiopulloa ruiskun sijasta (ruiskupumpulla tehtävää laskimoinfuusiota varten). Laskelmiin on sisällytettävä ylitäyttö.

Hävittäminen

Käyttämättä jäänyt laimennettu Teizeild-liuos DEHP:tä sisältävästä PVC:stä valmistetussa infuusiopussissa, ruiskussa tai steriilissä lasisessa injektiopullossa on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.